



## ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE-SANTE-BIOTECHNOLOGIES

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

2°) Fiche d'évaluation/**Evaluation document**

RAPPORT ETABLI PAR : Pr. Jean-Marc LOBACCARO  
**REPORT WRITTEN BY :**

SUR L'AUTORISATION DE SOUTENANCE A ACCORDER A : Mme Silia AYADI  
**TO AUTHORIZE THE PHD DEFENCE OF:**

Titre de la thèse : **Identification et caractérisation de nouveaux lipides bioactifs**  
**Thesis title :**

1°) EVALUATION GENERALE  
**GENERAL EVALUATION**

Par comparaison avec des thèses de doctorat récentes soutenues dans la discipline ou dont le rapporteur a eu connaissance personnellement, cette thèse est à son avis :  
**Compared to other PhD manuscripts, including those recently defended in this field of research, in the opinion of the reviewer this PhD is:**

Digne d'être soutenue en vue du doctorat  
**Worth to be defended to obtain a PhD**

☐ NON ☒ OUI (sans modification)

Dans l'affirmative cette thèse est-elle :  
**If « Yes » this PhD manuscript is :**  
d'un niveau scientifique  
**of a scientific level**

☐ EXCEPTIONNEL ☒ EXCELLENT  
**EXCEPTIONAL EXCELLENT**

d'une présentation matérielle  
**From a presentation perspective**

☐ EXCEPTIONNELLE ☒ EXCELLENTE ☐ TRES BONNE  
**EXCEPTIONAL EXCELLENT VERY GOOD**

Pr. Jean-Marc A. Lobaccaro

Tel : (33) 4 73 40 74 16

Cell : (33) 06 62 13 85 91

E-mail : [j-marc.lobaccaro@univ-uca.fr](mailto:j-marc.lobaccaro@univ-uca.fr)

<http://www.gred-clermont.fr>

**Rapport concernant le manuscrit de thèse de Madame Silia AYADI**  
**« Identification et caractérisation de nouveaux lipides bioactifs »**

Madame Silia AYADI a rédigé un manuscrit de thèse centré sur la synthèse de nouveaux standards chimiques afin d'identifier de nouveaux métabolites du cholestérol, notamment les 5,6-époxycholestanols, d'étudier leur synthèse et de caractériser leurs propriétés biologiques, notamment dans le cancer du sein. Le travail de recherche de la candidate repose sur un rationnel établi par l'équipe d'accueil qui a identifié la dendrogénine A (DDA) comme un oncosuppresseur, et le 6-oxo-cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -diol comme un métabolite pro-tumoral à partir de cholestane 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol (CT). La caractérisation de ces nouveaux lipides bioactifs a pour but de favoriser l'étude des synthèses de la DDA et/ou de l'OCDO, la caractérisation des enzymes impliquées et, à plus long terme, la modulation des voies de synthèse. 1) La sulfatation du CT en cholestane-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-3 $\beta$ -O-sulfate (CDS) se trouvant au cœur de ces voies métaboliques, la candidate a caractérisé un analogue non-hydrolysable du CDS, le cholestane-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-3 $\beta$ -sulfonate (CDSN) ; 2) l'OCDO étant une cible biologique, une étude a été réalisée sur la modification de ses chaînes latérales ; 3) la candidate a sans doute caractérisé l'enzyme de synthèse de la DDA, la glutathionne-S-transférase (hGSTA1).

**Pour limiter le suspense, écrivons-le directement : c'est un travail de recherche original, novateur, qui a donné lieu à 3 publications internationales : une acceptée, une soumise et une en cours de finalisation. Ces 3 articles constitue le cœur de ce manuscrit a été rédigée sous la forme de deux articles scientifiques en langue anglaise dont un en cours de soumission. Lorsque les deux autres articles seront publiés, il est certain que ce triptyque constituera un corpus qui sera abondamment cité par les chimistes des lipides, les biologistes et les physiologistes s'intéressant à l'homéostasie du cholestérol mais surtout les oncologues. En effet, le futur aspect translationnel de ce travail de recherche est présent en filigrane dans tout le mémoire.**

Plusieurs parties sont classiquement retrouvées dans ce mémoire doctoral.

**Introduction** : cette partie est **remarquable**. Elle décrit de façon simple et didactique comment le cholestérol a été découvert, son homéostasie mise en évidence, son métabolisme et les enzymes impliquées. Cette partie aurait pu être indigeste pour le rapporteur qui n'est que physiologiste mais la saga de ces découvertes tient en haleine le lecteur à la manière d'une histoire, sans avoir oublié de citer les différents protagonistes impliqués. Au-delà d'une partie plus « chimie », Mme AYADI décrit parfaitement les différents récepteurs nucléaires acteurs clefs de toutes ces régulations et leur implication potentielle dans le cancer du sein. Enfin, les métabolites secondaires du cholestérol, au cœur du travail doctoral, sont décrits de façon précise et pertinente, ainsi que leurs enzymes de synthèse et/ou de catabolisme. Cette dernière partie permet au lecteur novice de bien appréhender l'intérêt du travail de recherche. L'iconographie est abondante et claire. L'introduction est donc une partie très riche dont il faut encore souligner la qualité. Point intéressant, la lecture attentive de cette partie a fait apparaître de nombreuses questions qui seront, sans aucun doute, débattues à l'oral.

**Les objectifs** du travail, regroupés sous forme d'hypothèses, sont bien **précisés** et permettent de retrouver les 3 points qui charpentent ce travail et la présentation des résultats. Ces objectifs/hypothèses sont dans la droite ligne de l'introduction.

**Résultats**. Cette partie est organisée autour de trois articles rédigés en anglais, dont un publié. Chaque article est encadré par une introduction en français avec les hypothèses et par les résultats suivis d'une courte discussion. Les résultats sont bien présentés et discutés de façon pertinente, laissant peu de doute quant aux conclusions énoncées à la fin de chaque article. Pour être transparent, le rapporteur a une très forte « affinité » pour les articles 2 et 3.

C'est évidemment le chapitre le plus important pour le rapporteur et celle sur laquelle portera l'essentiel des questions, en particulier sur le fait de savoir si les résultats pourraient être transposés à d'autres cancers hormono-dépendants et/ou non hormono-dépendants.

**Discussion-perspectives.** Cette partie est paradoxalement la plus « famélique » du mémoire de thèse (1 page) et les perspectives auraient sans doute pu être exposées de façon plus claire. A l'inverse, il est vrai que chaque article ayant été discuté indépendamment, on peut retrouver les perspectives. Les regrouper dans une même partie favoriserait une vue plus globale et la discussion.

**Références.** La liste est des plus impressionnante. Depuis de nombreuses années, cela devient la norme dans beaucoup de mémoire de thèse. Comme il est évident que tous ces articles ont été lus *in extenso*, analysés et intégrés, la discussion scientifique n'en sera que meilleure !

En conclusion, et comme déjà décrit en préambule de ce rapport, ce travail remarquable apporte des informations cruciales sur le rôle de certains métabolites du cholestérol dans la prévention et/ou le développement du cancer du sein chez la femme. Certains de ces métabolites peuvent être utilisés comme marqueurs pronostiques et certaines enzymes comme cibles thérapeutiques, que ce soit en les activant ou en les inhibant. Les retombées translationnelles sont donc évidentes. Il faut noter que Mme AYADI a également été associée à une publication internationale présentée en annexe.

**C'est donc sans aucune restriction que j'émetts un avis très favorable à la soutenance de thèse de Madame AYADI pour l'obtention du Doctorat d'Université en Oncologie de l'Université de Toulouse. Il appartiendra à la candidate de démontrer à l'oral sa capacité à intégrer ses travaux et défendre ses options scientifiques.**

Le 1<sup>er</sup> septembre 2024

Jean-Marc A. LOBACCARO, PhD

Co-leader de l'équipe « *Nuclear Receptors and Physiopathologies* »  
Directeur de l'Institut « Sciences de la Vie Santé, Agronomie, Environnement »  
Professeur Associé *Università Aldo MORO*, BARI, Italy

